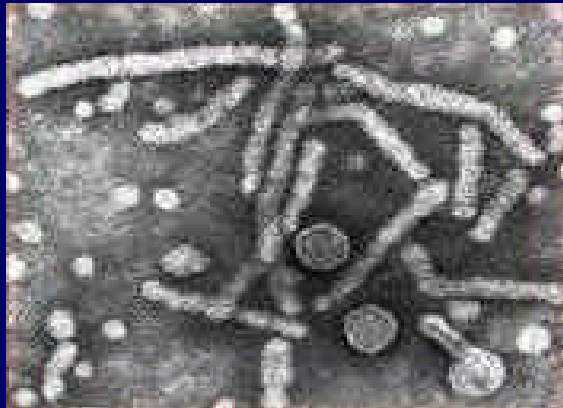
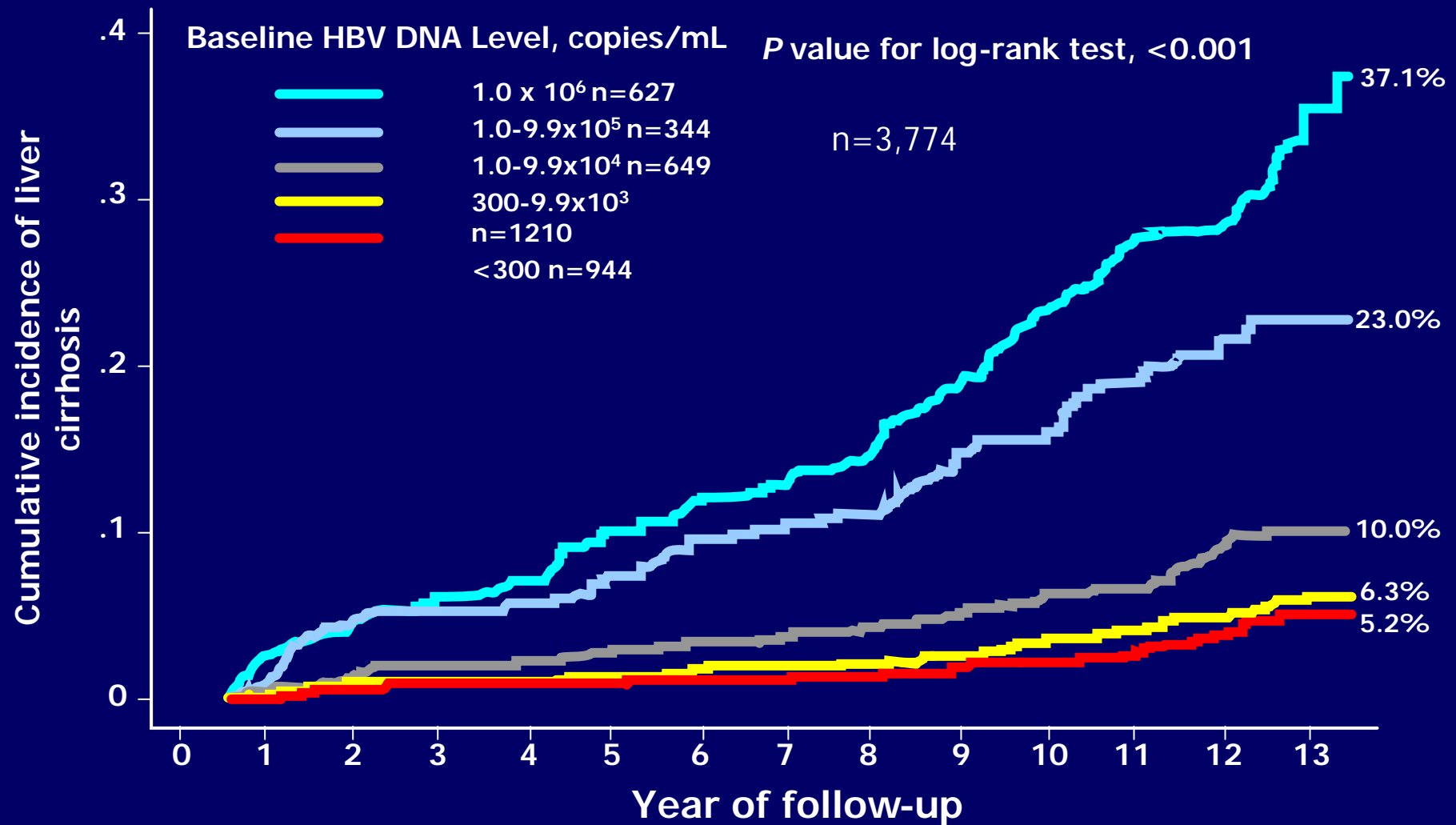


# VHB



# Influence de la réplication virale sur la mortalité de l'infection chronique par le VHB



# Baraclude (Entécavir)

## Ag HBe+

	ETV N = 354	LVD N = 355	p
Amélioration histologique*†	72%	62%	p = 0,0085
Proportion <300 copies/ml	67%	36%	p < 0,0001
Réduction moyenne du taux d'ADN du VHB par rapport à la baseline (log <sub>10</sub> )	-6,9	-5,4	p < 0,0001
ALAT =1 x Limite supérieure normale	68%	60%	p = 0,02
Séroconversion HBe	21%	18%	p = 0,33

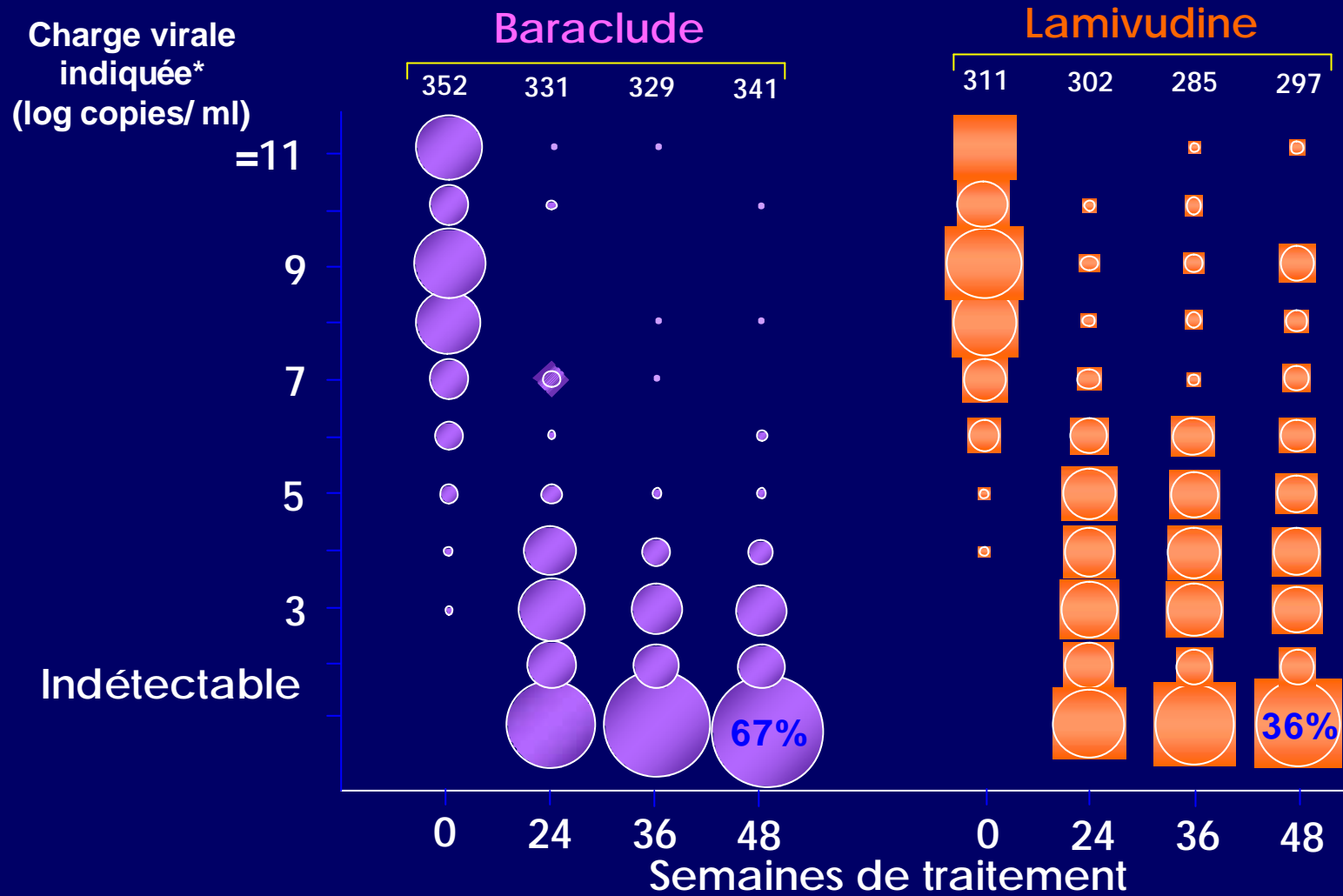
\*Amélioration histologique : diminution =2 points du score nécro-inflammatoire de Knodell sans aggravation du score de fibrose de Knodell.

†ETV N = 314, LVD N = 314 en raison du nombre de biopsies évaluables.

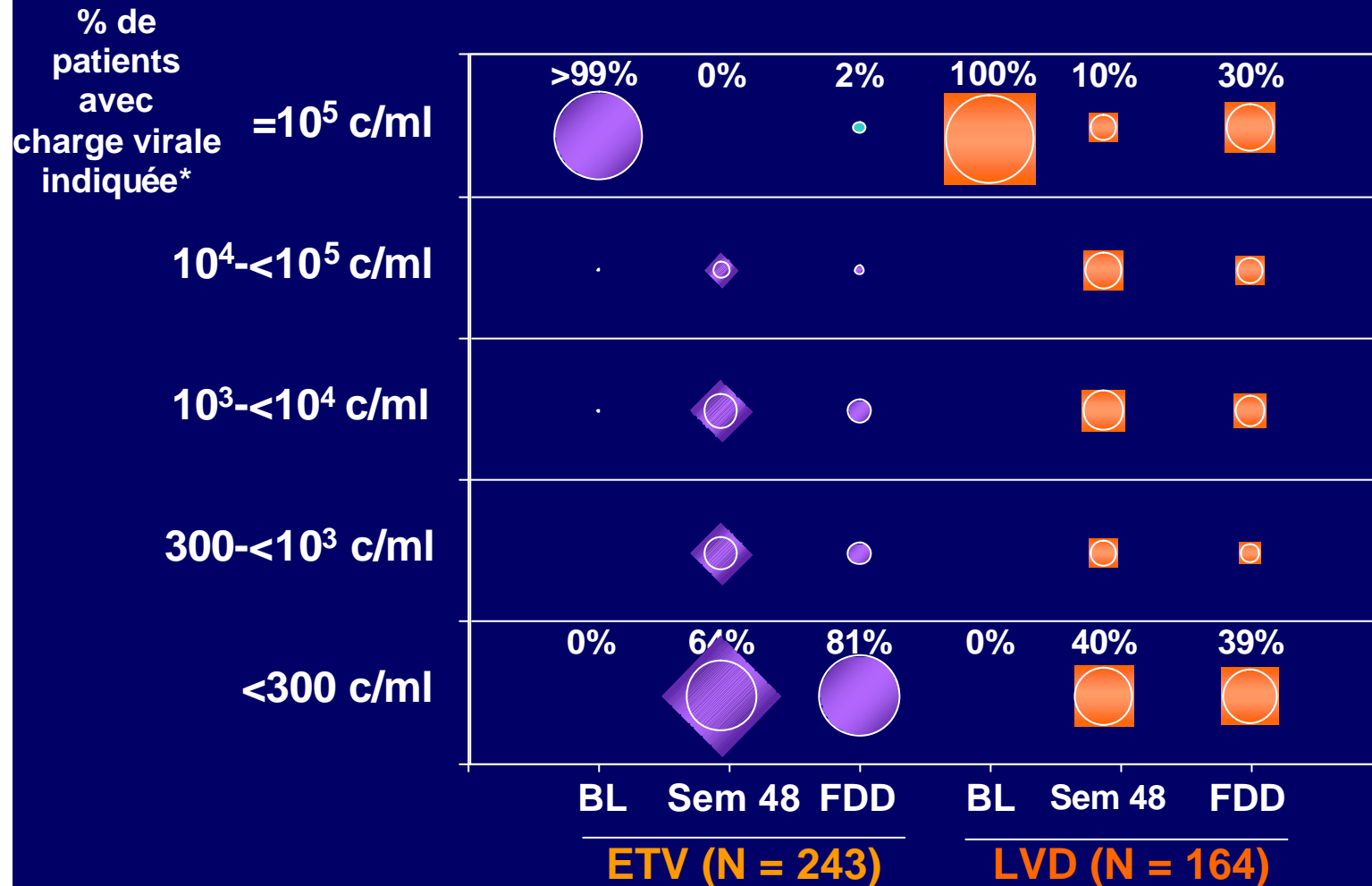
Chang TT et al, NEJM 2006 ;354:1001-10; Lai et al. NEJM 2006 ;354:1011-16

# Baraclude (Entécavir)

## Ag HBe+



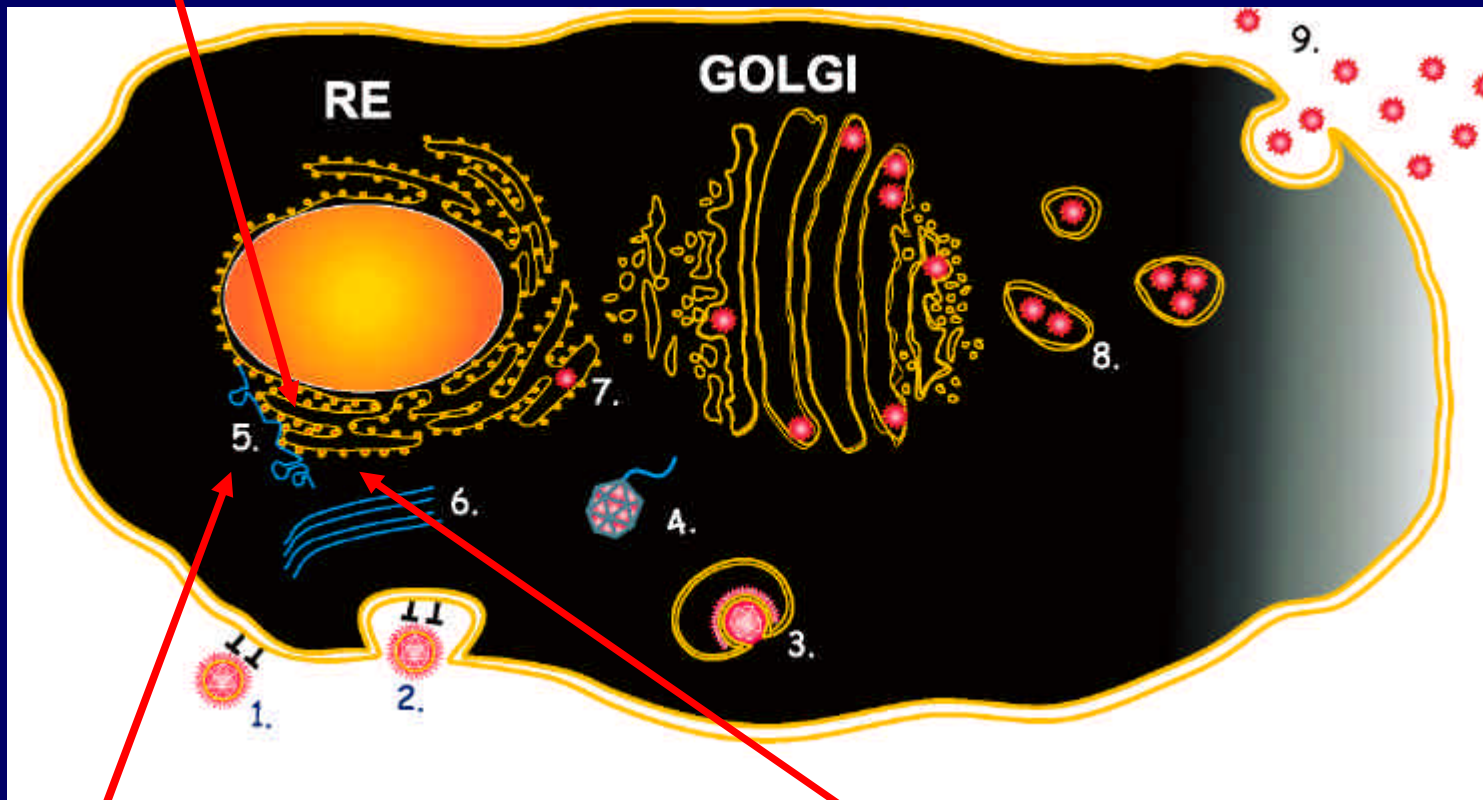
# Baraclude (Entécavir) Ag HBe+



\*Le diamètre des bulles est proportionnel au pourcentage de patients.

# VHC

Protéine NS3: activité protéase et hélicase



ARN polymérase: Réplication

IRES: translation polyprotéines

# Adaptation de la durée de traitement

# Adaptation de la durée de traitement

## Réduction pour les génotypes 1 de 48 à 24 semaines

Etude ouverte, simple bras de phase IV avec groupe contrôle historique

Patients naïfs, génotype 1, CV  $\leq$  600 000 UI/ml

PEG-interféron  $\alpha$ -2b 1,5  $\mu$ g/kg/sem + Ribavirine 10,6 mg/kg

Durée de traitement: 24 semaines/Suivi: 24 semaines

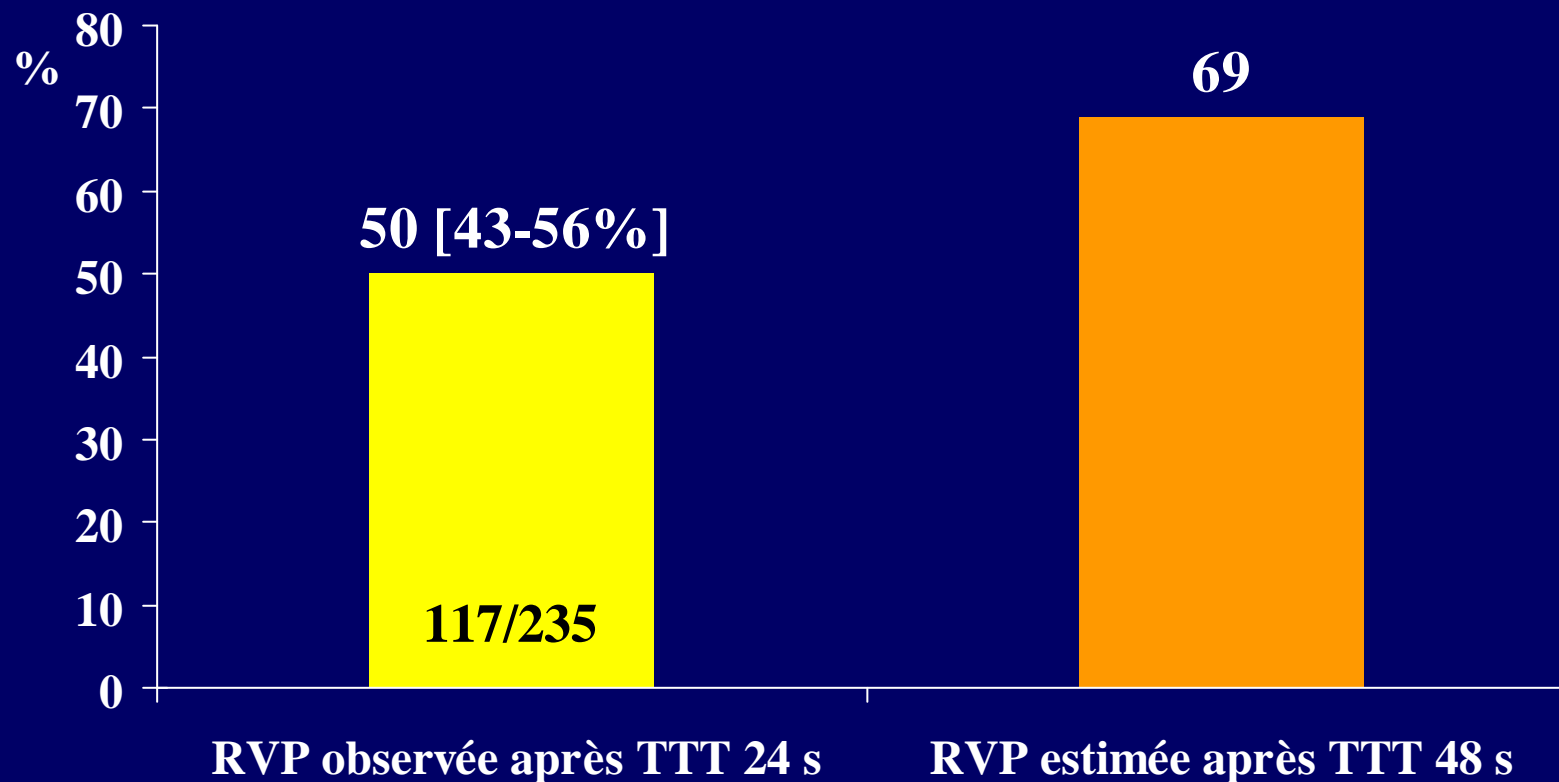
Évaluation virologique avec PCR temps réel ( $< 29$  UI/ml)



# Adaptation de la durée de traitement

Réduction pour les génotypes 1 de 48 à 24 semaines

RVP observée vs RVP estimée

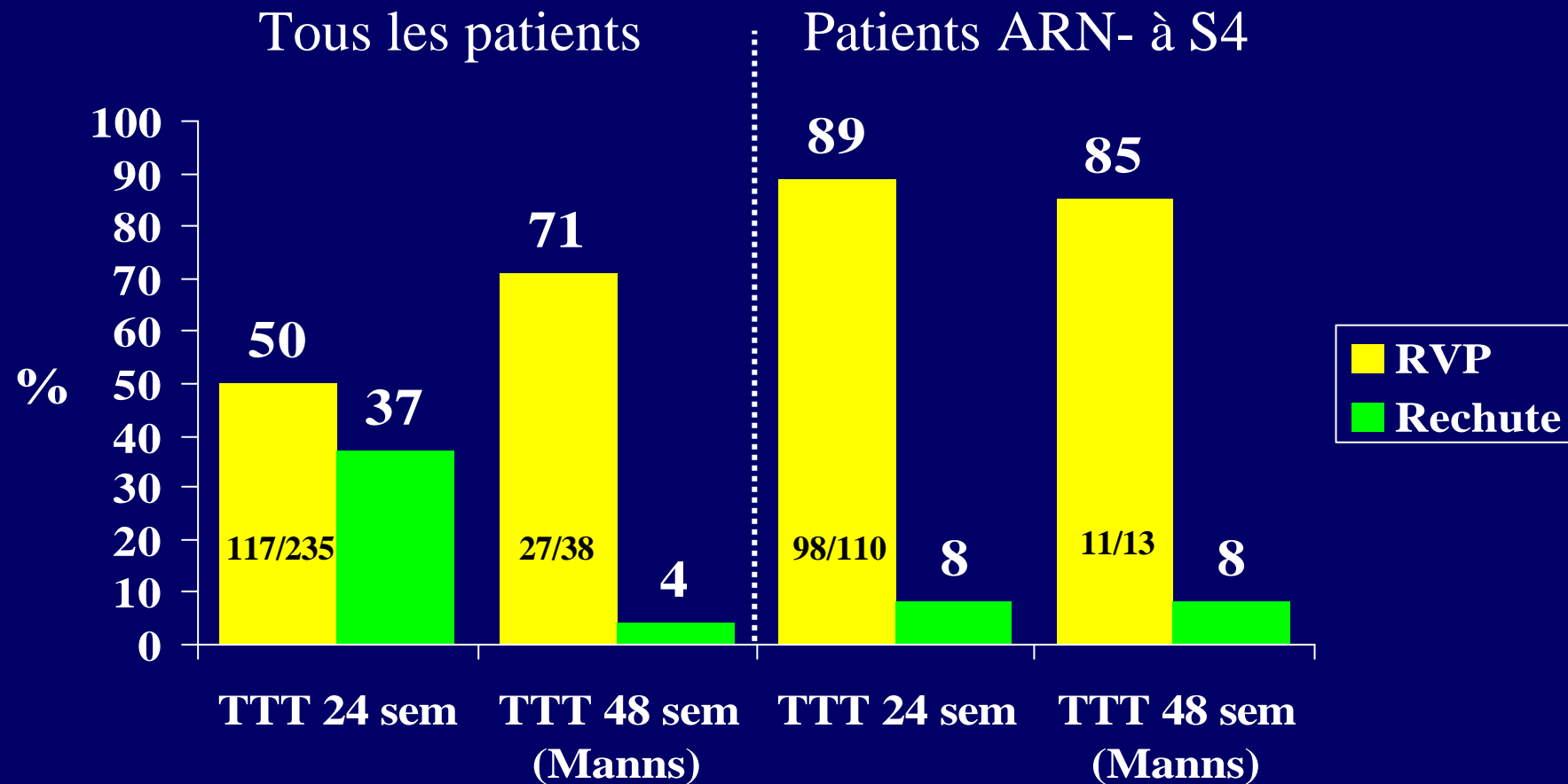


24 semaines de TTT < 48 semaines de TTT

# Adaptation de la durée de traitement

Réduction pour les génotypes 1 de 48 à 24 semaines

RVP en fonction de RV à S4



Zeuzem et al. J Hepatol 2006;44:97-103  
Manns et al. Lancet 2001;358:958-65

# Adaptation de la durée de traitement

Réduction pour les génotypes 2/3 de 24 à 12-16 sem.

PEG-IFN  $\alpha$ -2b 1  $\mu$ g/kg/s + riba 1000-1200

ARN < 50 UI/ml à S4

Génotype 2

TTT 12 s: 31/35 (89 %)  
TTT 24 s: 89/102 (87 %)

Génotype 3

TTT 12 s: 24/31 (77 %)  
TTT 24 s: 10/10 (100 %)

ARN  $\geq$  50 UI/ml à S4

Génotype 2

TTT 24 s: 51/76 (67 %)

Génotype 3

TTT 24 s: 12/29 (41 %)

# Adaptation de la durée de traitement

Réduction pour les génotypes 2/3 de 24 à 12-16 sem.

PEG-IFN  $\alpha$ -2a 1  $\mu$ g/kg/s + riba 800-1200

ARN < 600 UI/ml à S4

ARN  $\geq$  600 UI/ml à S4

Génotype 2

CV  $\leq$  800000 UI/ml

TTT 16 s: 6/6 (100 %)

TTT 24 s: 6/6 (100 %)

CV > 800000 UI/ml

TTT 16 s: 12/13 (93 %)

TTT 24 s: 12/13 (93 %)

Génotype 3

CV  $\leq$  800000 UI/ml

TTT 16 s: 27/29 (93 %)

TTT 24 s: 21/25 (84 %)

CV > 800000 UI/ml

TTT 16 s: 12/22 (54 %)

TTT 24 s: 18/27 (67 %)

TTT 24 s: 4/11 (31 %)

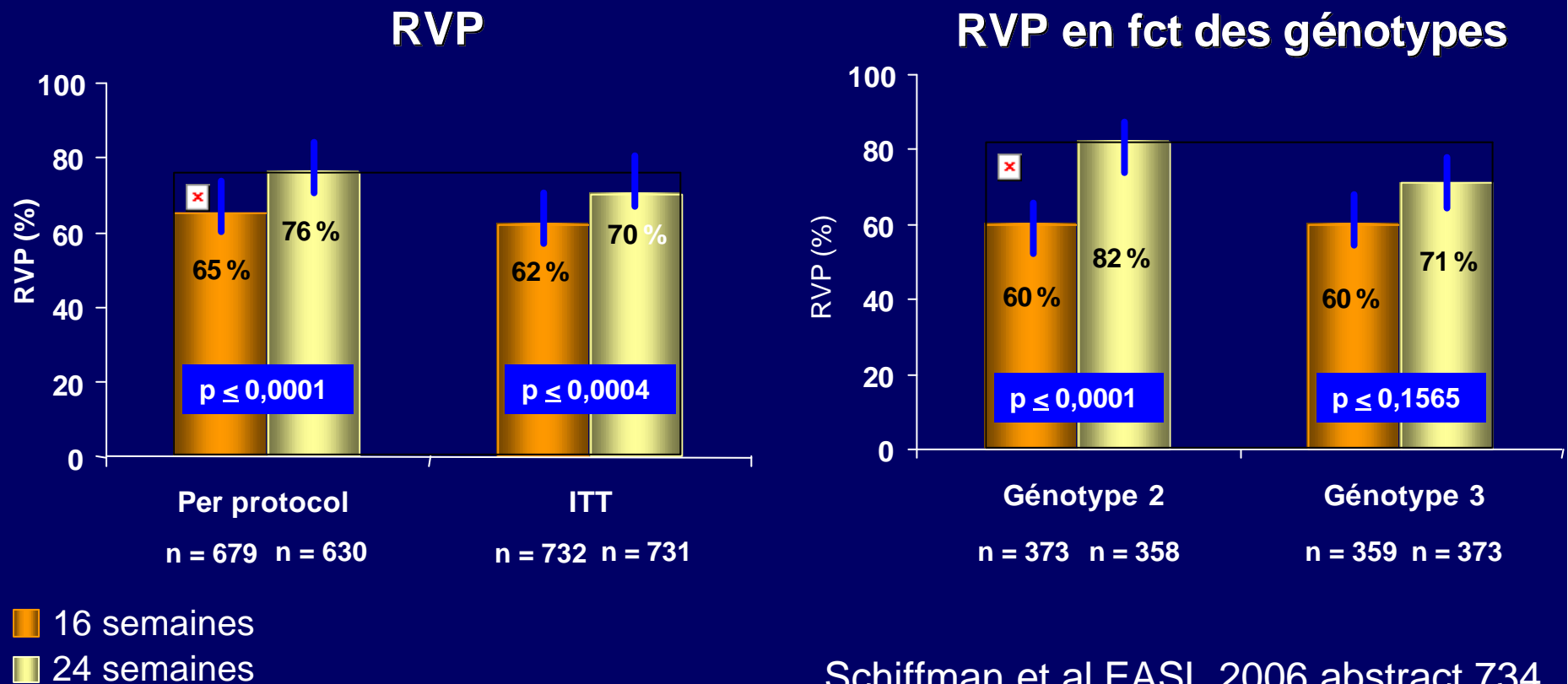
# Adaptation de la durée de traitement

## Réduction pour les génotypes 2/3 de 24 à 12-16 sem.

1469 patients naïfs génotypes 2 ou 3

PEG-IFN  $\alpha$ -2a + riba 800 mg/j pendant 16 ou 24 semaines

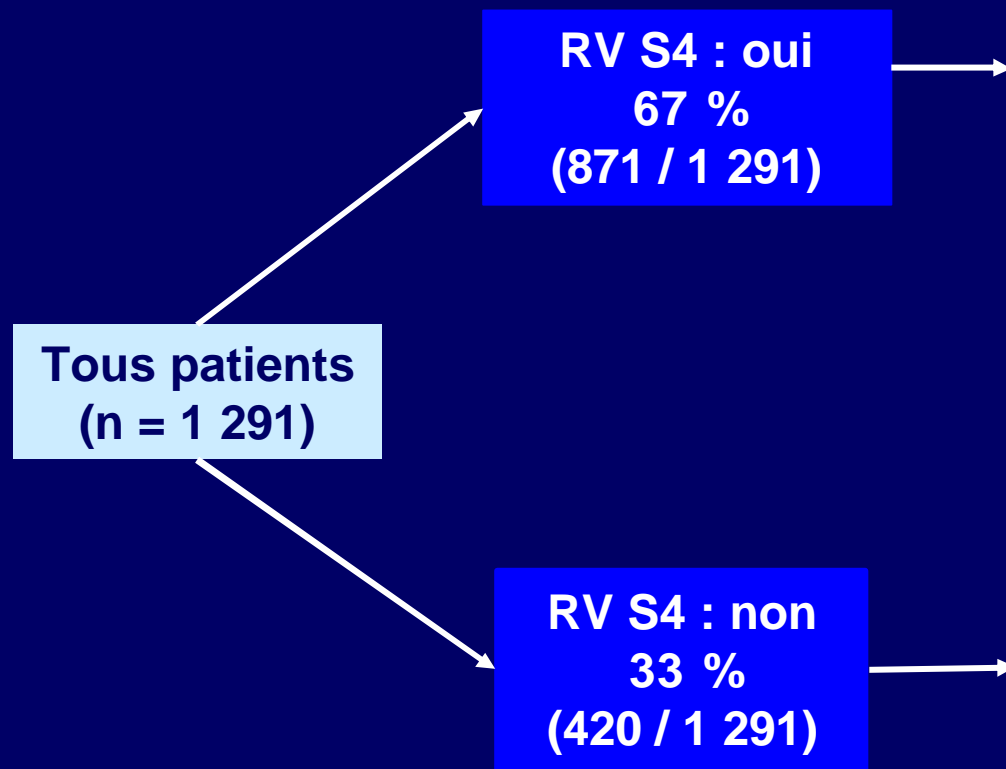
Etude randomisée de phase 4 contrôlée en aveugle jusqu'à S16



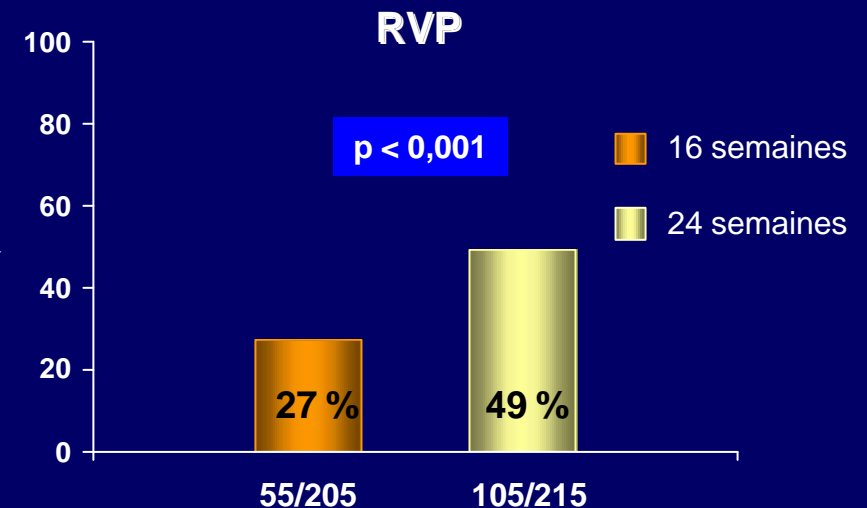
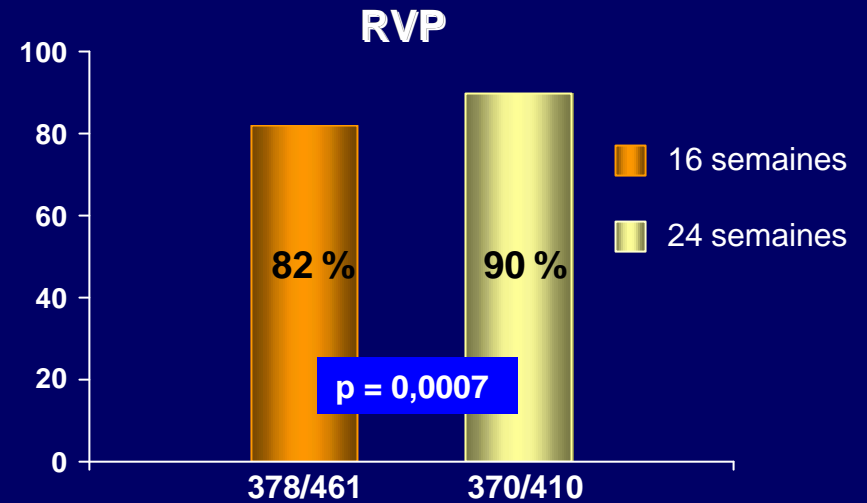
# Adaptation de la durée de traitement

## Réduction pour les génotypes 2/3 de 24 à 12-16 sem.

RVP en fonction de la réponse virologique précoce à S4

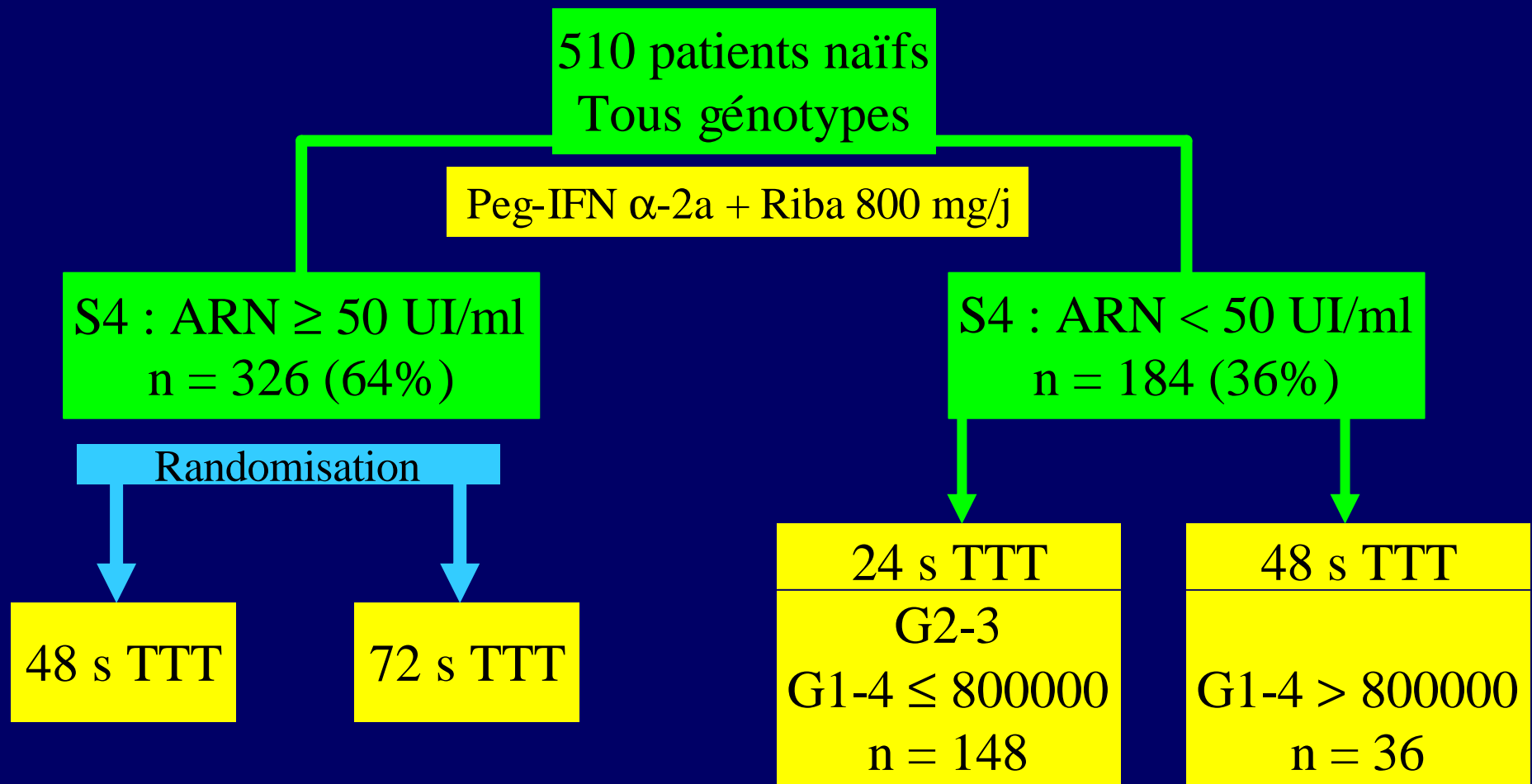


RV S4 : ARN VHC < 50 IU/ml



# Adaptation de la durée de traitement

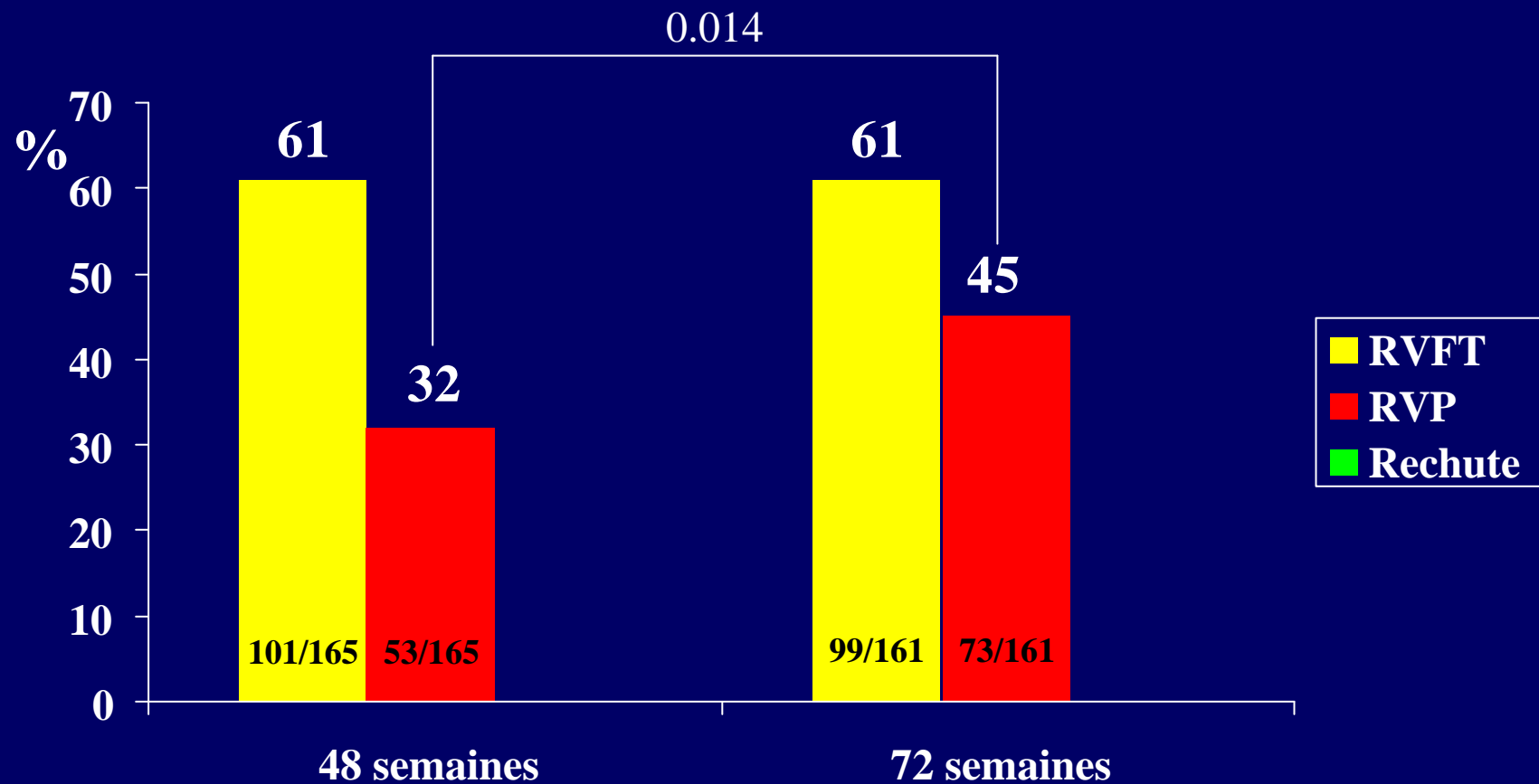
Prolongation pour les génotypes 1 de 48 à 72 semaines



# Adaptation de la durée de traitement

## Prolongation pour les génotypes 1 de 48 à 72 semaines

Tous génotypes: ARN  $\geq 50$  UI/ml à S4

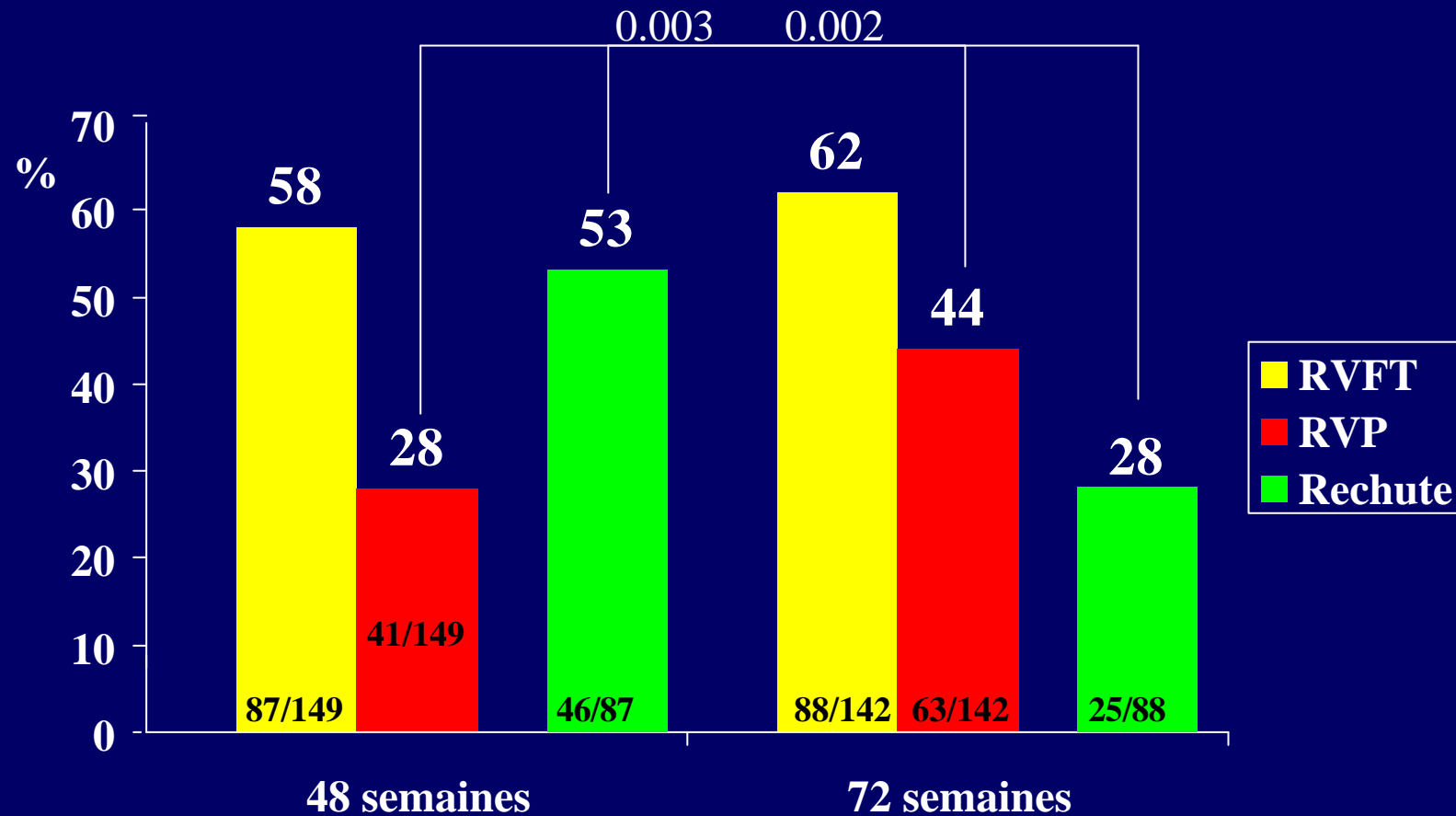




# Adaptation de la durée de traitement

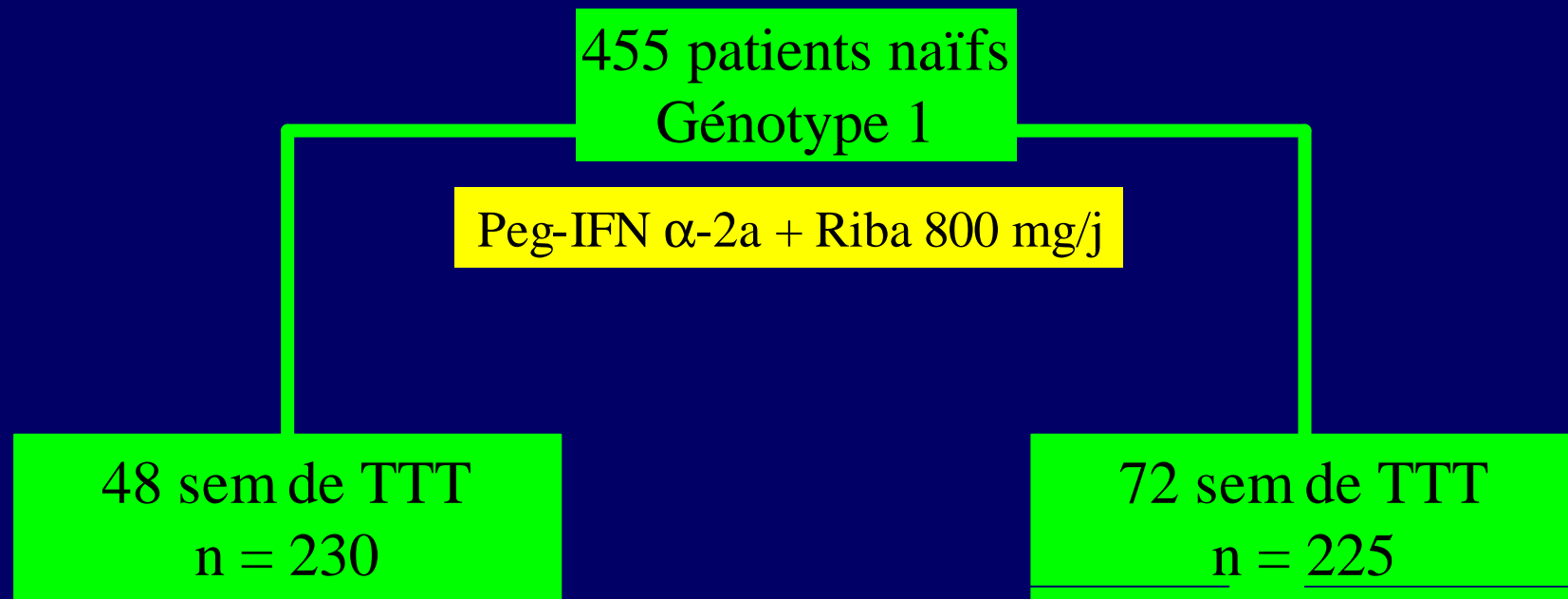
## Prolongation pour les génotypes 1 de 48 à 72 semaines

Génotype 1: ARN  $\geq$  50 UI/ml à S4



# Adaptation de la durée de traitement

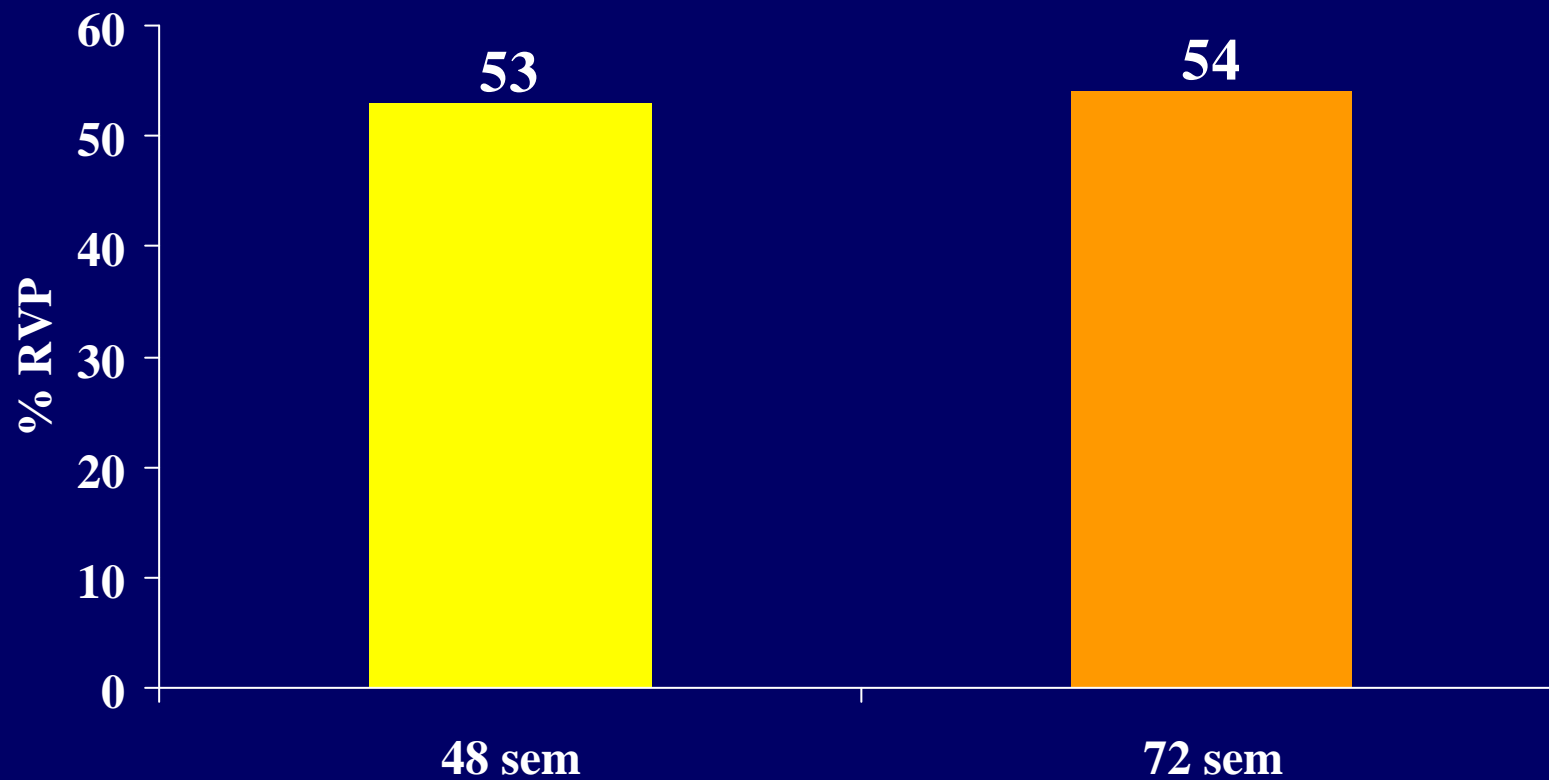
## Prolongation pour les génotypes 1 de 48 à 72 semaines



# Adaptation de la durée de traitement

## Prolongation pour les génotypes 1 de 48 à 72 semaines

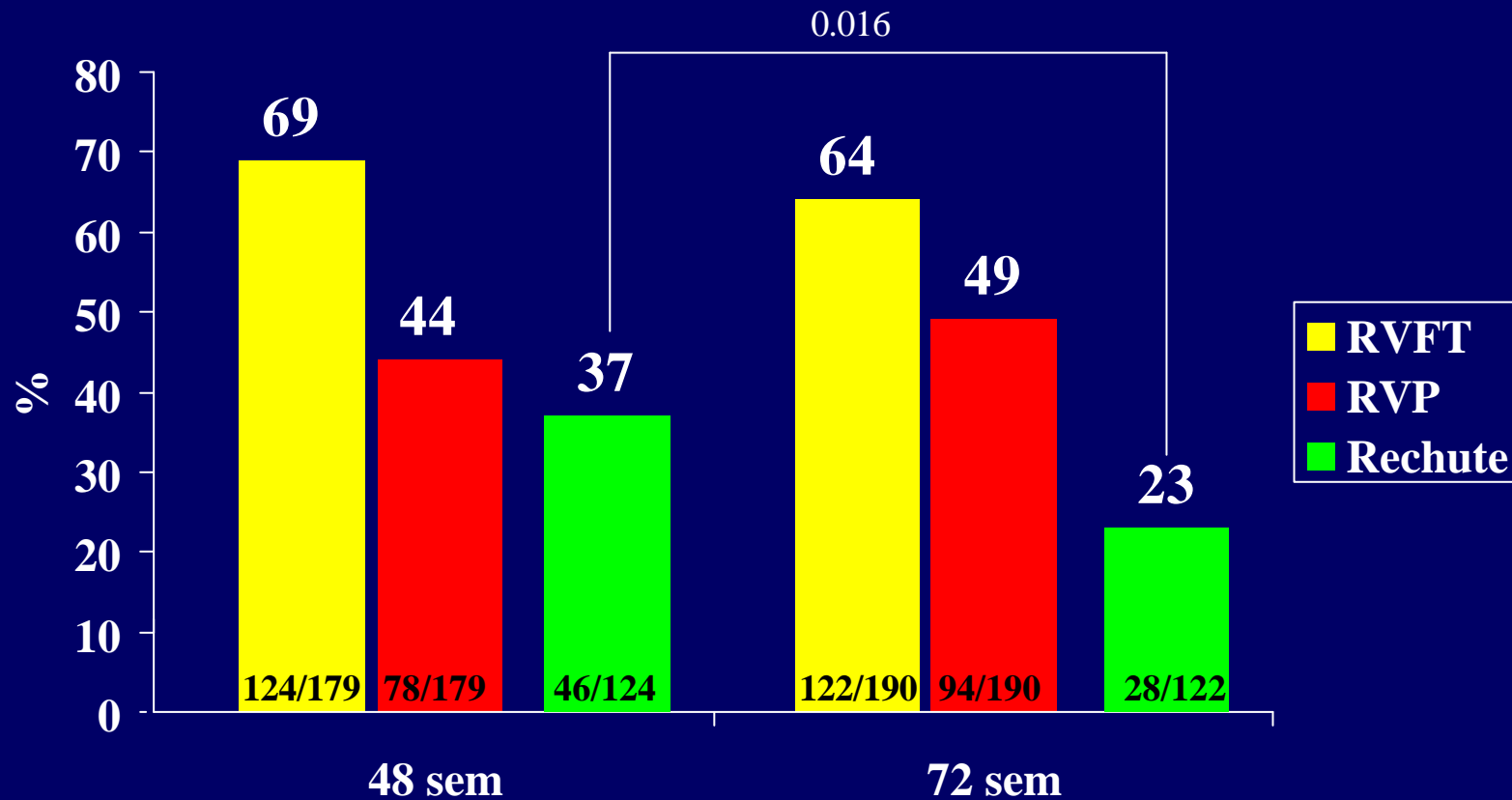
### Génotype 1 : RVP en ITT



# Adaptation de la durée de traitement

## Prolongation pour les génotypes 1 de 48 à 72 semaines

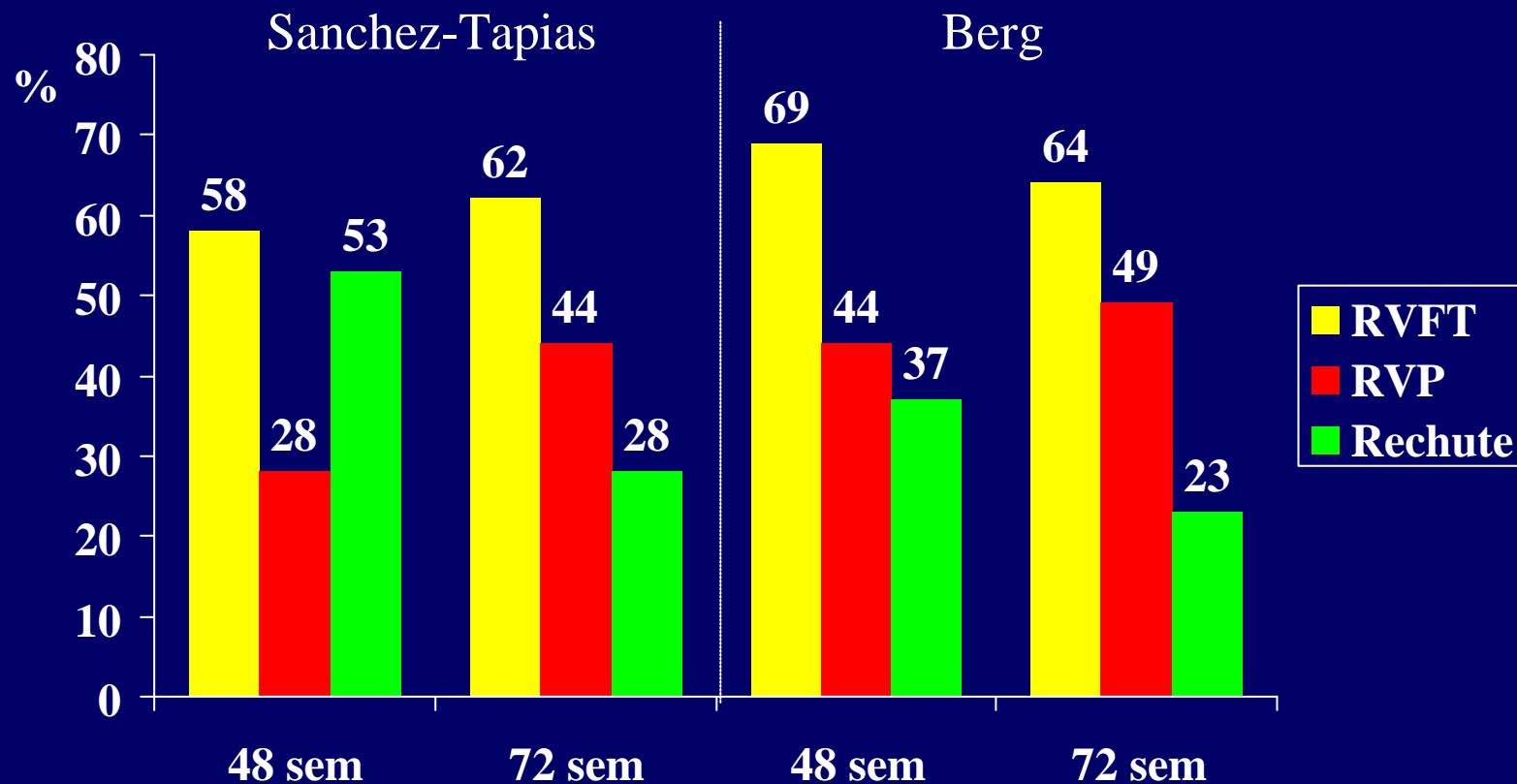
Génotype 1: ARN  $\geq$  50 UI/ml à S4



# Génotype 1: faut-il traiter 72 semaines ?

*Comparaison des études Sanchez-Tapias et Berg*

Génotype 1: ARN  $\geq$  50 UI/ml à S4

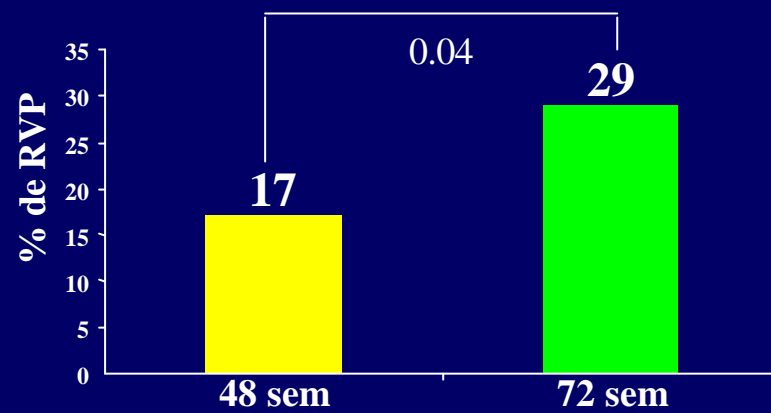


Sanchez-Tapias et al. Gastroenterology 2006;131:451-60  
Berg et al. Gastroenterology 2006;130:1086-97

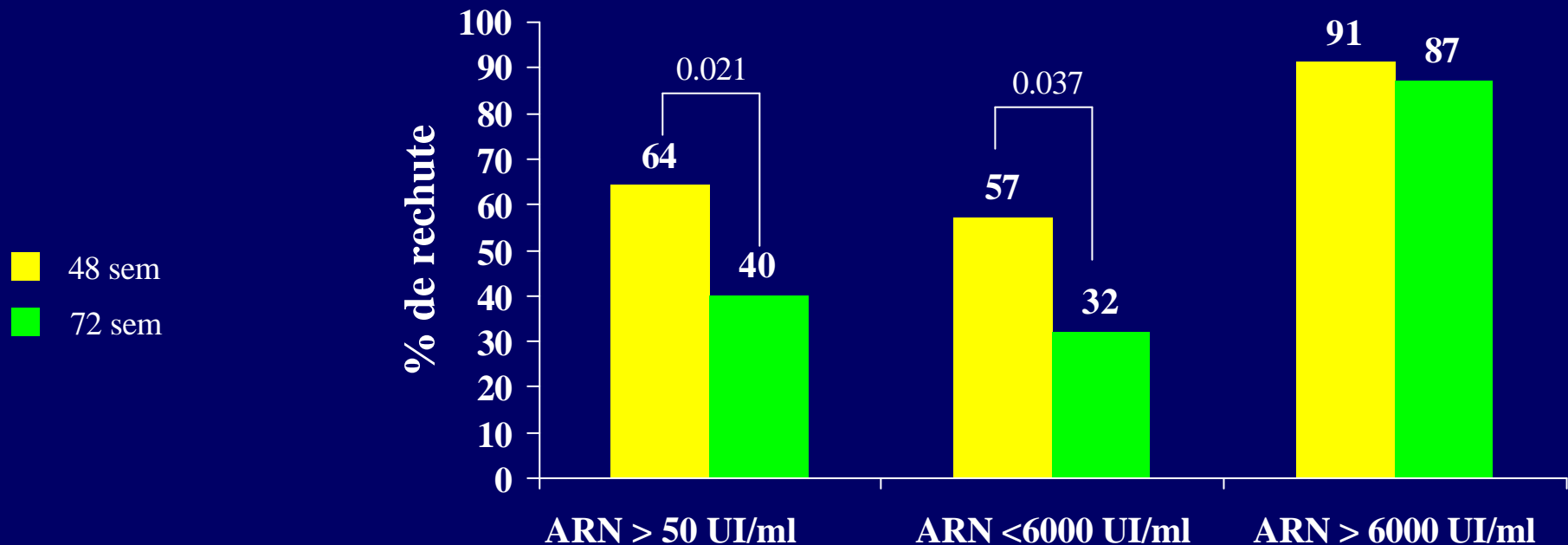
# Adaptation de la durée de traitement

## Prolongation pour les génotypes 1 de 48 à 72 semaines

ARN  $\geq 50$  UI/ml à S12



Rechute chez les patients ARN  $\geq 50$  UI/ml à S4 et ARN  $< 50$  UI/ml à S12



# Futurs traitements

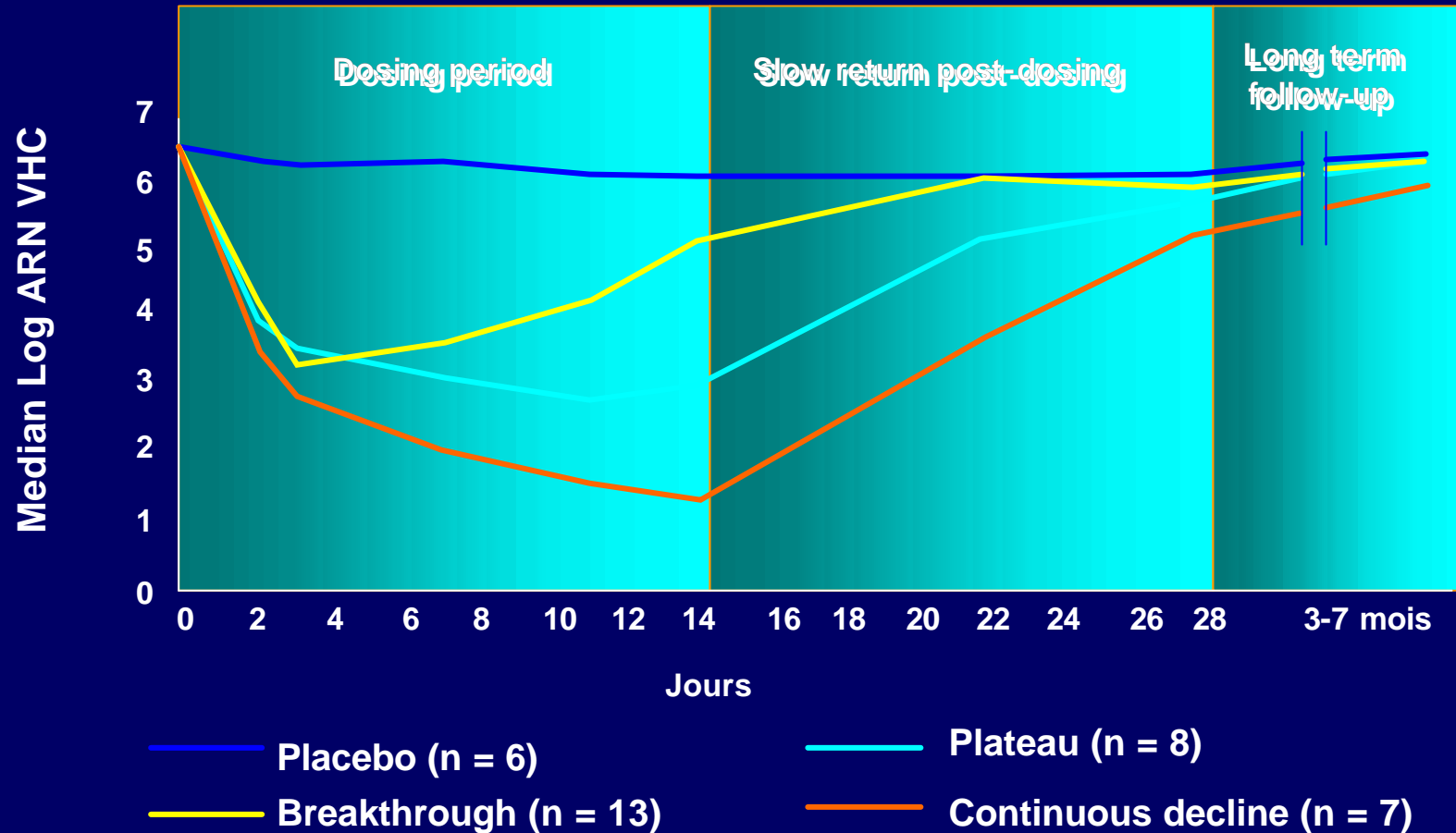
- Nouveaux interférons et inducteurs oraux de l'interféron
- Alternatives à la ribavirine
- Immunothérapies
- Inhibiteurs spécifiques du VHC

# Nouveaux interférons

- Optimisation IFN- $\alpha$  :
  - Administration ; pompe, orale, encapsulation liposomes, polymères nano particules IFN- $\alpha$  XL ( medusa)
  - IFN- $\alpha$  lié à l'albumine humaine ( Albuféron )
- Mélanges gènes IFN : gene-shuffled IFN
- Nouveaux IFN pégylés:
  - IFN- $\alpha$  consensus ( Alfacon)
  - IFN- $\beta$
- Autres IFN :
  - IFN-gamma
  - IFN-omega



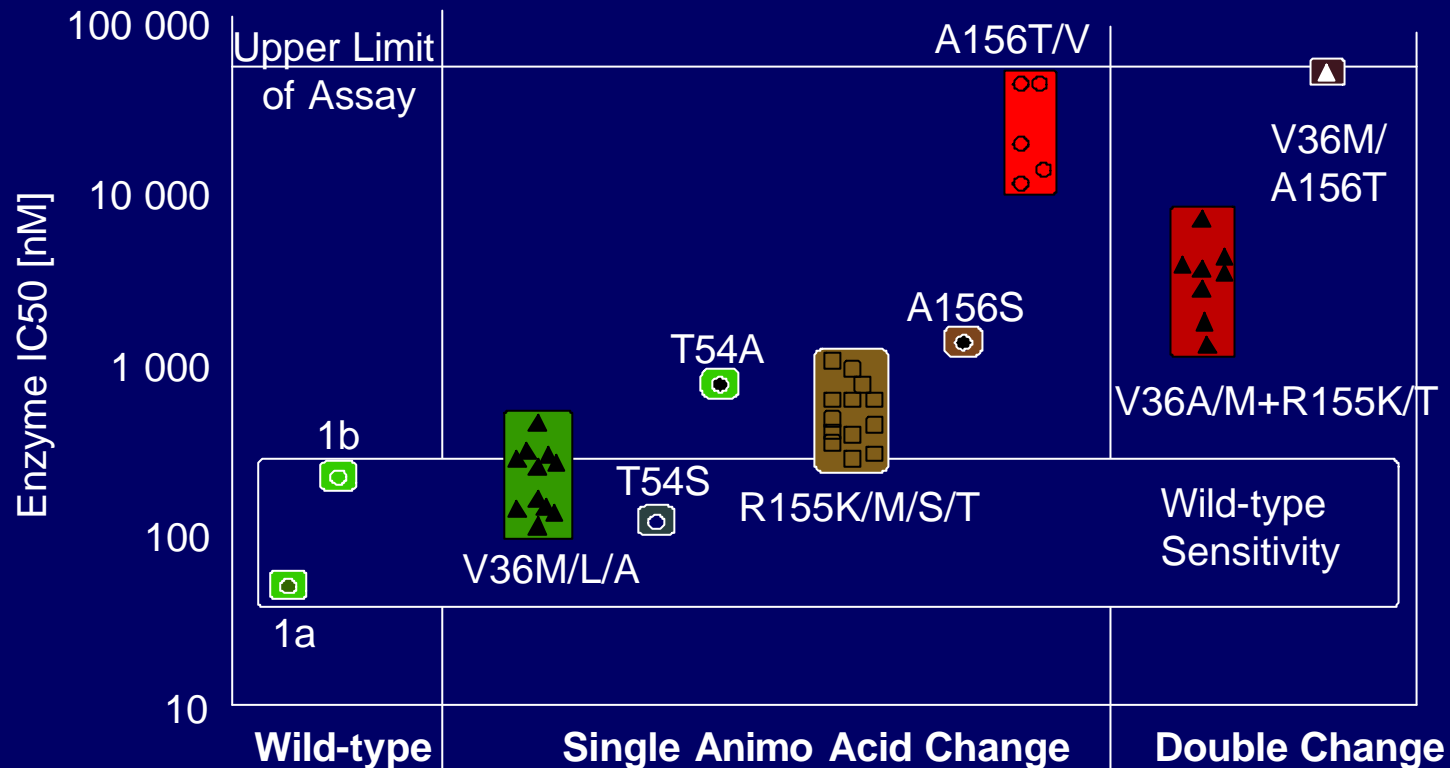
# Profils de réponse sous VX-950



# Mutations sous VX-950

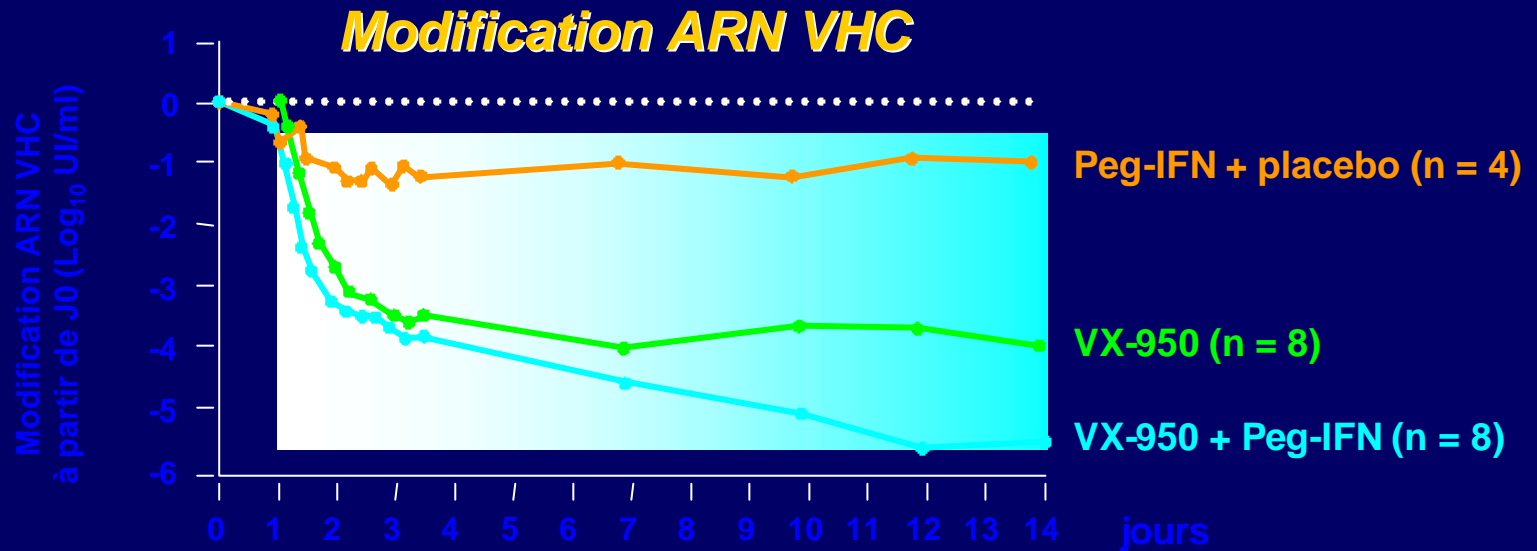
- Etude de dose du VX 950 (14 jours)
- Détection variants (fréquence de 5 %)

## Sensibilité des variants à la VX 950



# VX 950 + Peg-IFN, génotype 1 naifs

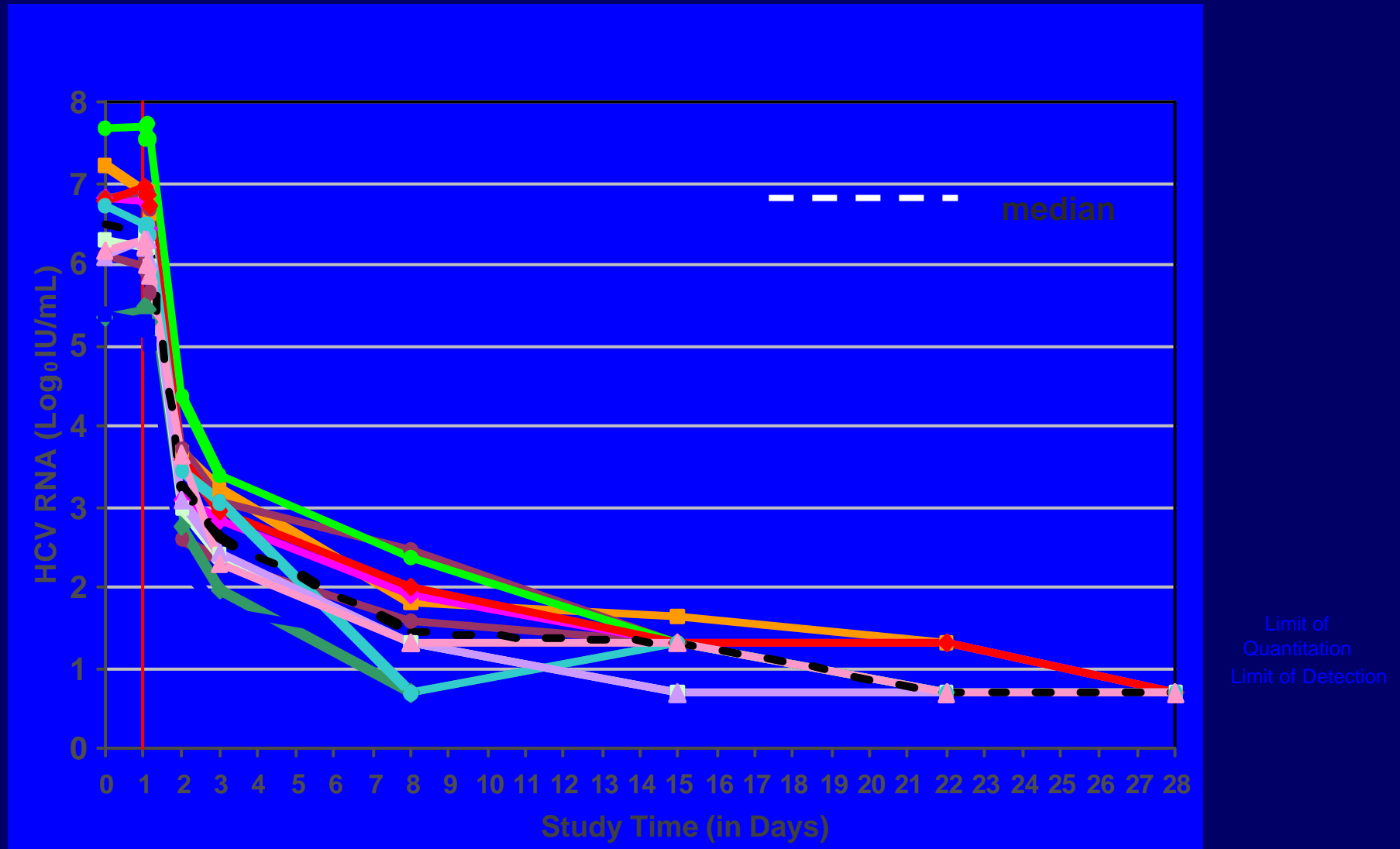
Etude randomisée contrôlée : 14 jours 20 patients  
(8 VX950, 8 VX950+PEG, 4 PEG)



## ARN VHC non détectable à J14

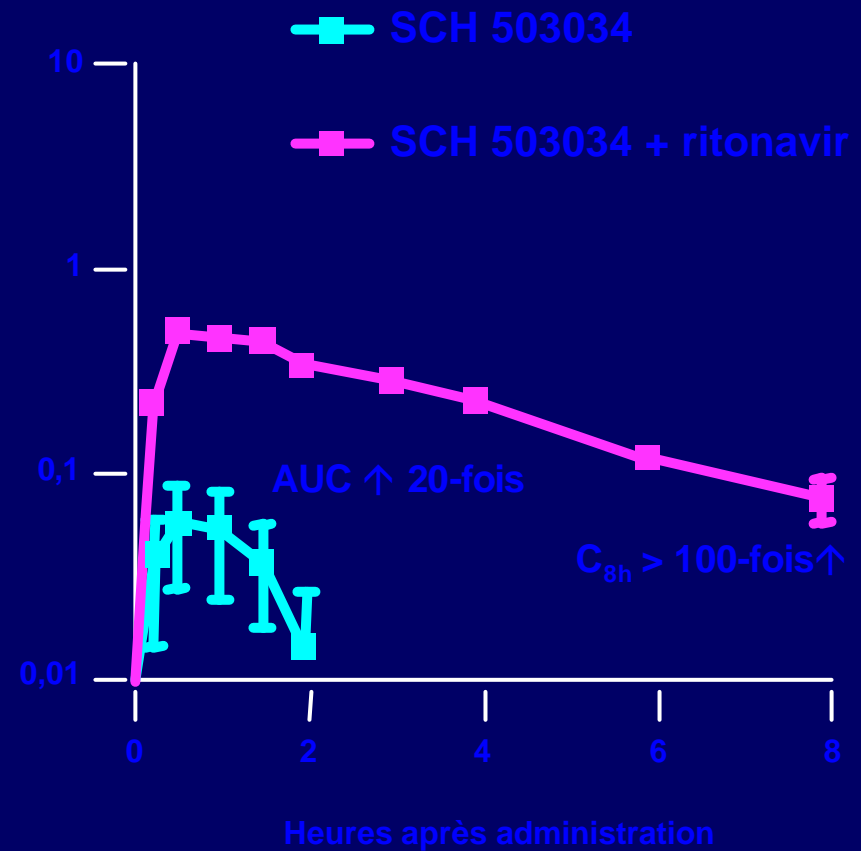
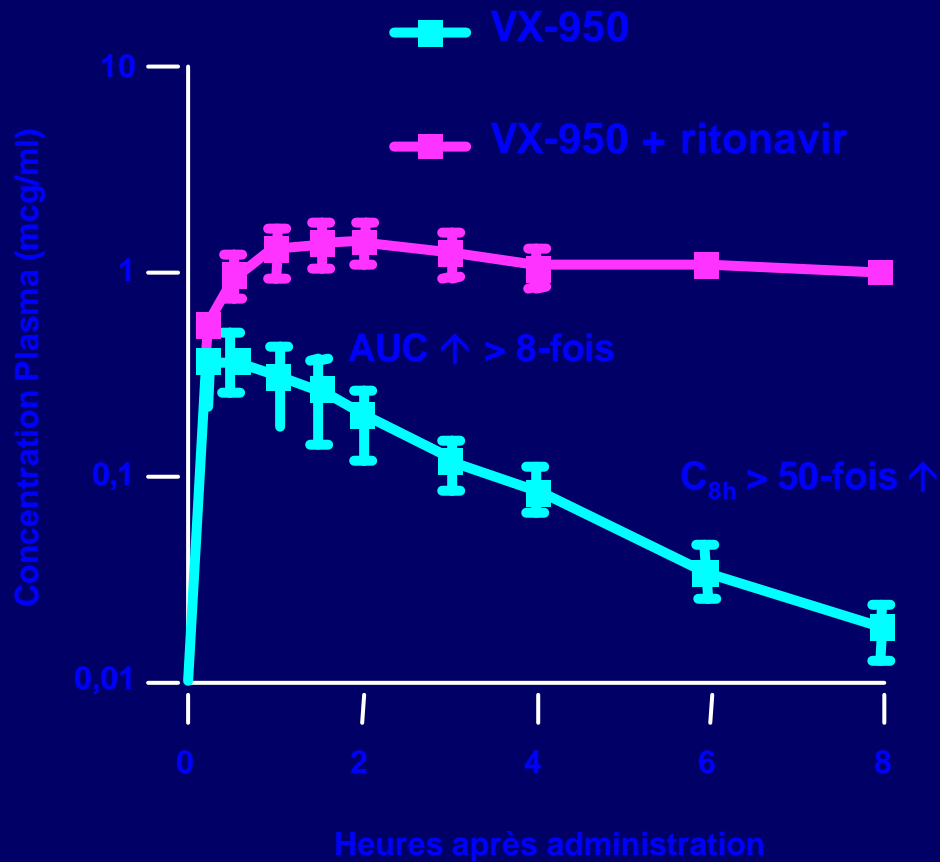
	ARN VHC indétectable (30 UI/ml)	ARN VHC indétectable (10 UI/ml)
Peg-IFN (n = 4)	0	0
VX-950 (n = 8)	1	1
VX-950/Peg-IFN (n = 8)	6	4

# VX-950 + Peg-IFN + RBV



# Le ritonavir au secours des antiprotéases du VHC

In vivo : concentration plasmatique moyenne  $\pm$  SD ( 5 mg /kg per os )



# Co-infection VIH/VHB/VHC

ECC J Hepatol 2006

Recommandations 2006  
« Rapport Yéni »

Ribavir HC-08: au moins 7 publications  
Merci aux co-investigateurs

# Evaluation de la progression de la fibrose



Liver biopsy

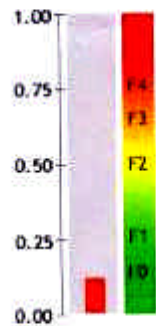
$$\text{FIB-4} = \text{AGE} \times \frac{\text{AST}}{\text{Platelet} \times \sqrt{\text{ALT}}}$$

Annotations: AGE (Années), AST (UI/L), Platelet (10<sup>9</sup>/L), ALT (UI/L)

FIB-4

Sterling et al. Hepatology 2006

Fibrotest



Score : 0.12  
(F0)



Fibroscan